

颅内动脉瘤患者手术前后血清 MMP-9, NSE, IL-6 水平动态变化及其与预后的关系

刘杰 任晓艳 张昊

【摘要】 目的 分析颅内动脉瘤患者手术前后血清基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9)、神经元特异性烯醇化酶 (Neuron specific enolase, NSE)、白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 水平动态变化及其与预后的关系。**方法** 回顾性分析 2016 年 1 月 - 2019 年 1 月在本院行血管内栓塞治疗的 127 例颅内动脉瘤患者, 根据患者手术 1 年后的预后情况分为预后良好组 ($n = 95$) 和预后不良组 ($n = 32$); 记录患者入院年龄、有无高血压病、血管痉挛、计算机 X 线断层扫描 (Computed tomography, CT) Fisher 分级、Hunt-Hess 分级、术后并发症等资料; 分别于手术前、手术 1、7 d 后和手术 1 个月后用酶联免疫吸附法 (Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平; Pearson 相关性分析血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher、Hunt-Hess 分级之间的相关性; 受试者工作特征曲线 (Receiver operator characteristic curve, ROC) 分析血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平对颅内动脉瘤患者术后预后的预测价值。**结果** 术前 CT Fisher 分级 ($OR = 1.984, P = 0.037$)、Hunt-Hess 分级 ($OR = 2.063, P = 0.018$) 和有术后并发症 ($OR = 2.026, P = 0.033$) 为影响颅内动脉瘤预后的独立因素 ($P < 0.05$); 手术 7 d 后和手术 1 个月后预后良好组血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平明显低于预后不良组 ($P < 0.05$); 血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher、Hunt-Hess 分级呈显著正相关 ($0.330 < r < 0.460, P < 0.05$); 手术 7 d 后和手术 1 个月后血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平对颅内动脉瘤患者术后预后具有较高的预测价值 ($P < 0.05$), 且联合预测的 AUC 高于单独预测。**结论** 颅内动脉瘤患者术后血清 MMP-9、NSE、IL-6 水平升高与患者的预后不良密切相关。

【关键词】 颅内动脉瘤 基质金属蛋白酶 9 神经元特异性烯醇化酶 白介素 6

【中图分类号】 R543.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0202-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.015

颅内动脉瘤多发生于颅内动脉管壁, 与颅内动脉的先天性发育异常和动脉内压力升高有关, 主要表现为蛛网膜下腔出血 (Subarachnoid hemorrhage, SAH)^[1]。血管内栓塞治疗 (Endovascular embolization, EVET) 是目前治疗颅内动脉瘤的主要手段, 可以避免再出血, 维持脑组织正常血运, 还可以降低开颅手术的风险, 减少术后并发症的发生^[2]。既往研究分析了影响 EVET 治疗颅内动脉瘤的预后因素, 但对颅内动脉瘤患者 EVET 术后血清细胞因子的水平变化关注较少^[3]。基质金属蛋白酶 9 (Matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在颅内动脉瘤中呈现异常高表达, 可降解血管壁的细胞外基质成份, 引起血管损伤, 预测患者的预后^[4]。神经元特异性烯醇化酶 (Neuron specific enolase, NSE) 主要分布于神经及其内分泌组织, 可以反映脑组织损伤程度^[5]。白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 是一种

重要的炎症介质, 与颅内动脉瘤的形成、发展和破裂密切相关^[6]。既往研究显示, 血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平变化与颅内动脉瘤的发生发展有关^[7-8], 但与术后预后之间的关系尚不清楚。因此, 本研究分析了颅内动脉瘤患者 EVET 术后血清 MMP-9、NSE 和 IL-6 水平变化及其与预后之间的关系, 以为颅内动脉瘤的治疗和预后提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

回顾性分析 2016 年 1 月 - 2019 年 1 月在本院行 EVET 治疗的 127 例颅内动脉瘤患者, 其中男 54 例, 女 73 例; 年龄 30 ~ 75 岁, 平均年龄 (50.74 ± 8.36) 岁。纳入标准: 均经数字减影血管造影 (Digital subtraction angiography, DSA) 确诊为颅内动脉瘤, 临床表现为头痛、意识障碍或神经功能障碍等, 入院至手术时间 ≤ 3 d, 均行 EVET 治疗, 均获得患者知情同意, 经医院伦理学研究通过。排除标准: 存

在颅脑手术史者;动脉瘤复发患者;合并其他脑血管病者;采用开颅手术治疗者;存在手术禁忌症者;合并恶性肿瘤者;合并严重感染者。根据患者手术 1 年后的预后情况分为预后良好组($n=95$)和预后不良组($n=32$)。

1.2 治疗

所有纳入患者术前至少 2 h 口服阿司匹林(国药准字 J20171021)和氯吡格雷(国药准字 J20180029)各 300 mg。术前经 DSA 检查确定动脉瘤的位置、直径和形态,选择最佳造影角度行常规股动脉穿刺置管;所有患者均采用全麻和气管插管,全身肝素化后将一枚与动脉瘤内径相吻合的电解可脱性弹簧圈快速置入动脉瘤腔内,随后置入小规格弹簧圈,至填塞完全,对于宽颈动脉瘤患者采用支架辅助弹簧圈栓塞。术后口服阿司匹林(100 mg/d)和氯吡格雷(75 mg/d)。

1.3 观察指标

回顾性分析患者入院年龄、性别、有无高血压病、糖尿病、血管痉挛、动脉瘤大小、CT Fisher 分级^[9]、Hunt-Hess 分级^[10]等,记录术后并发症(感染、脑水肿、血管痉挛、脑积水等)。

分别于手术前、手术 1、7 d 后和手术 1 个月后采集患者空腹静脉血 4 mL,离心(3000 r/min, 10 min),取上清 0.5 mL,ELISA 法检测血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平,严格按照试剂盒说明书操作(均购自上海钰博生物科技有限公司)。

1.4 预后评估

手术 1 年后采用改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale,mRS)评估患者预后,分值为 0~6 分,根据已有文献进行预后分组^[11],预后良好:mRS 评分为 0~2 分,预后不良:mRS 评分为 3~6 分。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件,满足正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析比较不同时间点组间差异;计数资料均以例数(n)或率(%)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异;Pearson 相关性分析血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher, Hunt-Hess 分级之间的相关性;ROC 分析血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平对颅内动脉瘤患者术后预后的预测价值,联合预测先采用 Logistic 回归建模,再进行分析;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颅内动脉瘤患者的预后与临床特征之间的关系

颅内动脉瘤患者的预后与患者有高血压病、多发动脉瘤、术前血管痉挛、术前 CT Fisher 分级、术前 Hunt-Hess 分级和有术后并发症有关($P<0.05$),与年龄、性别、有糖尿病和动脉瘤大小无关($P>0.05$)(表 1)。

表 1 颅内动脉瘤患者的预后与临床特征之间的关系 [$n(\%)$]

指标	例数	预后良好组 ($n=95$)	预后不良组 ($n=32$)	χ^2	P
年龄					
≤60 岁	80	62(65.26)	18(56.25)	0.834	0.361
>60 岁	47	33(34.74)	14(43.75)		
性别					
男	54	41(43.16)	13(40.63)	0.063	0.802
女	73	54(56.84)	19(59.38)		
高血压病					
有	86	59(62.11)	27(84.38)	5.430	0.020
无	41	36(37.89)	5(15.63)		
糖尿病					
有	15	9(9.47)	6(18.75)	1.978	0.160
无	112	86(90.53)	26(81.25)		
动脉瘤大小					
≤5 mm	65	52(54.74)	13(40.63)	1.908	0.167
>5 mm	62	43(45.26)	19(59.38)		
多发动脉瘤					
是	37	23(24.21)	14(43.75)	4.426	0.035
否	90	72(75.79)	18(56.25)		
血管痉挛					
有	40	25(26.32)	15(46.88)	4.689	0.030
无	87	70(73.68)	17(53.13)		
CT Fisher 分级					
1~2 级	81	67(70.53)	14(43.75)	7.429	0.006
3~4 级	46	28(29.47)	18(56.25)		
Hunt-Hess 分级					
I~II 级	70	60(63.16)	10(31.25)	9.851	0.002
III~IV 级	57	35(36.84)	22(68.75)		
术后并发症					
有	22	11(11.58)	11(34.38)	8.685	0.003
无	105	84(88.42)	21(65.63)		

2.2 Logistic 回归分析颅内动脉瘤患者预后的影响因素

对影响颅内动脉瘤患者预后的差异变量进行赋值,预后良好组 = 0, 预后不良组 = 1; 无高血压病 = 0, 有高血压病 = 1; 非多发动脉瘤 = 0, 多发动脉瘤 = 1; 术前无血管痉挛 = 0, 血管痉挛 = 1; 术前

CT Fisher 分级为 1~2 级 = 0, 3~4 级 = 1; 术前 Hunt-Hess 分级为 I~II 级 = 0, III~IV 级 = 1; 无术后并发症 = 0, 有术后并发症 = 1。采用二分类 Logistic 回归分析显示, 术前 CT Fisher 分级 ($OR = 1.984, P = 0.037$)、Hunt-Hess 分级 ($OR = 2.063, P = 0.018$) 和有术后并发症 ($OR = 2.026, P = 0.033$) 为影响颅内动脉瘤患者预后的独立因素 ($P < 0.05$) (表 2)。

表 2 Logistic 回归分析颅内动脉瘤患者预后的影响因素

因素	β	SE	wald χ^2	OR	95%CI	P
高血压病(有 vs 无)	0.612	0.351	3.040	1.844	0.927~3.669	0.082
多发动脉瘤(是 vs 否)	0.587	0.372	2.490	1.799	0.868~3.729	0.115
血管痉挛(有 vs 无)	0.622	0.347	3.213	1.863	0.944~3.677	0.074
CT Fisher 分级 (1~2 级 vs 3~4 级)	0.685	0.328	4.361	1.984	1.043~3.773	0.037
Hunt-Hess 分级 (I~II 级 vs III~IV 级)	0.724	0.305	5.635	2.063	1.135~3.750	0.018
术后并发症(有 vs 无)	0.706	0.330	4.577	2.026	1.061~3.868	0.033

2.3 颅内动脉瘤患者手术前后血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平变化

手术 7 d 后和手术 1 个月后颅内动脉瘤患者预后良好组血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平明显低于预后不良组 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 3 颅内动脉瘤患者手术前后血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-9 (ng/mL)	NSE (ng/mL)	IL-6 (ng/L)
预后良好组 ($n = 95$)			
手术前	75.41 \pm 10.32	26.02 \pm 6.55	34.97 \pm 7.21
手术 1 d 后	143.98 \pm 25.17	43.21 \pm 8.93	65.90 \pm 10.64
手术 7 d 后	112.43 \pm 21.65	35.70 \pm 7.88	52.24 \pm 9.33
手术 1 个月后	58.29 \pm 9.21	18.36 \pm 4.22	25.46 \pm 5.65
预后不良组 ($n = 32$)			
手术前	76.78 \pm 11.35	26.43 \pm 6.57	35.23 \pm 7.18
手术 1 d 后	147.52 \pm 23.40	44.05 \pm 9.26	66.52 \pm 11.36
手术 7 d 后	151.74 \pm 28.93*	47.24 \pm 9.52*	68.29 \pm 12.47*
手术 1 个月后	87.86 \pm 20.16*	28.52 \pm 7.01*	40.31 \pm 8.75*

注:与预后良好组比较, * $P < 0.05$

2.4 血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher, Hunt-Hess 分级之间的相关性

采用变量赋值, 术前 CT Fisher 分级为 1 级 = 0, 2 级 = 2, 3 级 = 3, 4 级 = 4; 术前 Hunt-Hess 分级为 I 级 = 0, II 级 = 2, III 级 = 3, IV 级 = 4; 手术 7 d 后和手术 1 个月后血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher, Hunt-Hess 分级呈显著正相关 ($0.330 < r < 0.460, P < 0.05$) (表 4)。

表 4 血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher, Hunt-Hess 分级之间的相关性 (r/P)

指标	时间点	CT Fisher 分级	Hunt-Hess 分级
MMP-9	手术 7 d 后	0.354/ <0.001	0.386/ <0.001
	手术 1 个月后	0.421/ <0.001	0.458/ <0.001
NSE	手术 7 d 后	0.347/ <0.001	0.362/ <0.001
	手术 1 个月后	0.386/ <0.001	0.407/ <0.001
IL-6	手术 7 d 后	0.336/ <0.001	0.373/ <0.001
	手术 1 个月后	0.415/ <0.001	0.446/ <0.001

2.5 血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平对颅内动脉瘤患者术后预后的预测价值

ROC 分析显示, 手术 7 d 后和手术 1 个月后血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平对颅内动脉瘤患者术后预后具有较高的预测价值 ($P < 0.05$) (图 1、表 5)。

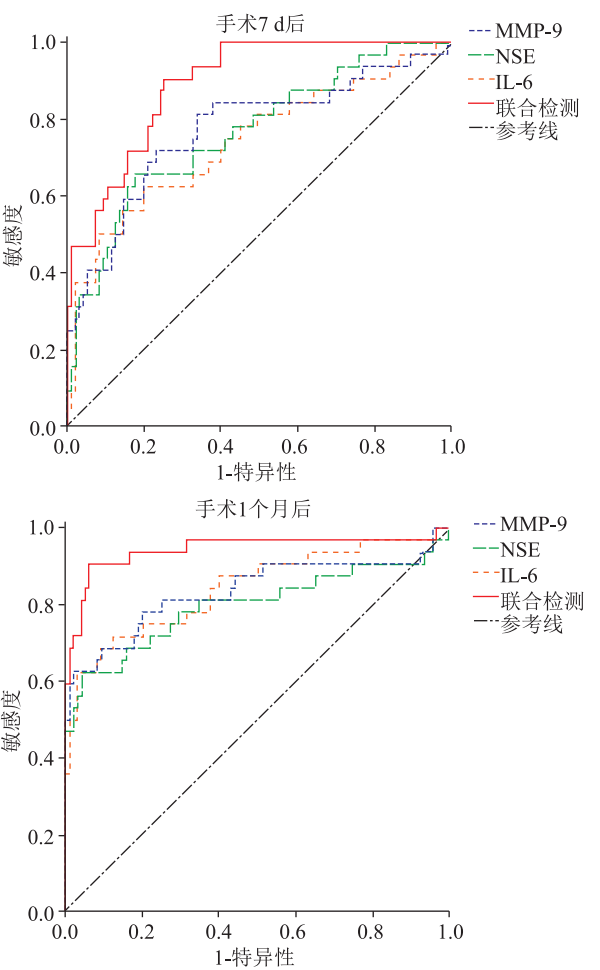


图 1 血清 MMP-9, NSE 和 IL-6 水平预测颅内动脉瘤患者术后预后的 ROC

3 讨论

颅内动脉瘤是一种威胁人类生命安全的脑血管疾病, 与高血压病、脑动脉硬化、感染等多种因素有

表 5 血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平预测颅内动脉瘤患者术后预后的 ROC 特征

指标	时间点	AUC	95%CI	P
MMP-9	手术 7 d 后	0.772	0.668~0.876	<0.05
	手术 1 个月后	0.835	0.733~0.937	<0.05
NSE	手术 7 d 后	0.766	0.667~0.864	<0.05
	手术 1 个月后	0.798	0.687~0.910	<0.05
IL-6	手术 7 d 后	0.740	0.632~0.849	<0.05
	手术 1 个月后	0.843	0.752~0.934	<0.05
联合检测	手术 7 d 后	0.892	0.837~0.948	<0.05
	手术 1 个月后	0.943	0.873~1.000	<0.05

关,破裂可导致残疾或死亡^[12]。分析影响颅内动脉瘤患者预后的因素、寻找敏感的血清标志物正确评估病情发展对指导临床治疗具有重要意义。本研究颅内动脉瘤患者的预后与高血压病有关。已有多项研究显示,高血压病患者的长期血压升高可引起血管壁损伤,并进一步引起血管粥样硬化,增加动脉瘤破裂的风险^[13-14],提示临床有必要在术前或术中控制血压,改善患者预后。本研究术前 CT Fisher 分级、术前 Hunt-Hess 分级和有术后并发症是影响颅内动脉瘤患者 EVET 术后预后的独立因素。CT Fisher 分级与 SAH 有关,Fisher 分级越高,出血程度越严重,预后越差^[15],提示临床需重点关注 Fisher 分级为 3~4 级患者,通过联合腰大池引流等清除蛛网膜下腔的积血,改善患者预后。Hunt-Hess 分级是临床常用的评估 SAH 患者预后的指标,分级越高,术后动脉瘤破裂再出血、脑血管痉挛、脑积水等的风险越大,是影响颅内动脉瘤患者预后的独立因素^[16],本研究结果与其基本一致,提示临床需根据患者的临床特征,选择合适的治疗方式,以改善患者预后。

本研究手术 7 d 后和手术 1 个月后颅内动脉瘤预后良好患者血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平明显低于预后不良者。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的一种锌依赖性内切肽酶,可由内皮细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等合成和分泌,降解脑血管壁的细胞外基质成分、胶原蛋白、弹性蛋白等^[17]。Zou 等^[18]的研究发现,颅内动脉瘤患者中血清 MMP-9 水平异常升高,可以破坏血脑屏障,加重脑组织损伤,是影响患者预后的因素,本研究结果与其基本一致,提示颅内动脉瘤患者血清中高水平 MMP-9 可能通过损伤血管壁,影响其预后。NSE 是糖酵解过程中的关键酶,主要分布于神经元和神经内分泌细胞,生理状况下血液中 NSE 水平较低,当脑组织损伤、缺血或水肿时 NSE 可经血脑屏障进入血液,使血液中 NSE 水平明显升高^[19]。有研究显示,NSE 水平与颅内动脉瘤患者的脑组织损

伤程度和预后密切相关^[20],提示临床可根据血清 NSE 水平来评估患者预后,指导临床治疗。IL-6 是机体重要的炎症介质,可以加快血管粥样硬化进展,诱导血管平滑肌细胞凋亡,在介导颅内动脉瘤的形成和破裂中具有重要的作用^[21-22],提示临床可根据颅内动脉瘤患者术后血清 IL-6 水平变化,给予抗炎药物等治疗,以改善患者预后。

卢俏丽等^[23]的研究显示,体内过多的 IL-6 等炎症因子也可以促进 MMP-9 的合成和活化,参与脑血管疾病的发生发展。高继英等^[24]的研究发现,体内高水平的 MMP-9 可以引起血管壁损伤,使得脑血管基底膜通透性增加,血脑屏障被破坏,血清中 MMP-9,NSE 等蛋白水平升高,提示颅内动脉瘤患者血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 可以协同调节病情的进展,影响患者预后。本研究血清 MMP-9,NSE,IL-6 水平与患者术前 CT Fisher 分级、术前 Hunt-Hess 分级具有显著的相关性,提示临床可根据患者血清中 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平变化来评估疾病进展。本研究手术 7 d 后和手术 1 个月后颅内动脉瘤患者血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平对患者的预后具有较高的预测价值,且联合检测的预测价值明显高于单独检测,提示临床可联合检测颅内动脉瘤患者血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平来预测患者的预后,以指导临床治疗

综上所述,术前 CT Fisher 分级、术前 Hunt-Hess 分级和有术后并发症是影响颅内动脉瘤患者 EVET 术后预后的独立因素。颅内动脉瘤患者手术 7 d 后和手术 1 个月后的血清 MMP-9,NSE 和 IL-6 水平与术前 CT Fisher,Hunt-Hess 分级有关,联合检测对患者预后具有较高的预测价值。

本研究不足之处在于样本数量较少,其 MMP-9,NSE 和 IL-6 调节颅内动脉瘤发生发展的具体机制尚不清楚,有待于进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] Shimizu K, Kushamae M, Mizutani T, et al. Intracranial aneurysm as a macrophage-mediated inflammatory disease[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2019, 59(4): 126-132.

[2] Li TF, Shui SF, Han XW, et al. One-Stage endovascular embolization for multiple intracranial aneurysms[J]. Turk Neurosurg, 2018, 28(1): 43-47.

[3] 鲁刚,蒋业清,葛亮,等. 血管内栓塞治疗颅内动脉瘤的中长期临床随访研究[J]. 中华神经外科杂志,2017,33(8):794-798.

[4] Ma F, Wang Z, Abdularab A, et al. Matrix metalloproteinase 9 and prostate cancer risk: a meta-analysis of 1059 participants [J]. Minerva Urol Nefrol, 2017, 69(4): 324-329.